

Anemia, Insuficiência Cardíaca e Manejo Clínico Baseado em Evidências

Anemia, Heart Failure and Evidence-Based Clinical Management

Camila Alves Pereira, Meliza Goi Roscani, Silméia Garcia Zanati, Beatriz Bojikian Matsubara

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A anemia é uma comorbidade prevalente e marcadora de pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Sua relevância clínica, bem como a fisiopatologia e abordagem terapêutica nesses pacientes são temas de destaque na literatura especializada. Nessa revisão são descritos os conceitos atuais sobre a fisiopatologia da anemia na IC, os critérios diagnósticos e as indicações da suplementação de ferro, ao mesmo tempo em que são analisados criticamente os principais estudos que ofereceram evidências sobre os benefícios dessa suplementação. São abordados os quatro componentes principais da anemia: doença crônica, dilucional, “renal” e disabsortiva. Nos pacientes com IC, os critérios para o diagnóstico são os mesmos utilizados na população geral: níveis de ferritina sérica inferiores a 30 mcg/L em pacientes não nefropatas e menores que 100 mcg/L ou ferritina sérica entre 100-299 mcg/L com saturação de transferrina menor que 20% em pacientes com doença renal crônica. Finalmente, são discutidas as possibilidades terapêuticas da anemia nessa população específica de pacientes.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa a principal causa de internação hospitalar no Sistema Único de Saúde (SUS), a partir dos 65 anos, e sua prevalência tende a crescer devido ao aumento da expectativa de vida da população e à maior efetividade dos medicamentos que diminuem a morbimortalidade¹. Apesar da melhora do tratamento farmacológico, o prognóstico ainda é ruim, com sobrevida em cinco anos menor que 50%^{2,3}. De acordo com o Sistema de Cadastro e Permissão de Acesso desenvolvido pelo Ministério da Saúde no Departamento de Informática do SUS (DATASUS), em 2011, ocorreram 261.361 admissões por insuficiência cardíaca no Brasil, responsáveis por 22,6% das hospitalizações por doenças cardiovasculares⁴.

Palavras-chave

Deficiência de ferro, Inflamação, Suplementação de ferro, Doença crônica, Doença cardiovascular.

Correspondência: Silméia Garcia Zanati •

Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp - Departamento de Clínica Médica, Distrito de Rubião Jr., s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: sgzanati@fmb.unesp.br, sgzanati@cardiol.com.br
Artigo recebido em 02/08/12, revisado em 04/12/12, aceito em 05/12/12.

DOI: 10.5935/abc.20130126

Vários estudos mostraram que a anemia é uma comorbidade prevalente nos pacientes com IC, sendo marcador de pior evolução, com aumento da massa do ventrículo esquerdo, reinternações hospitalares e aumento da mortalidade⁵⁻¹⁰. Dados sobre a prevalência da anemia na IC são variáveis em decorrência da utilização de diferentes definições de anemia¹¹, porém estima-se que seja em torno de 35%^{11,12}.

A anemia é mais prevalente quando coexistem IC e doença renal crônica (DRC)¹³ e o grau de anemia é diretamente proporcional ao grau da DRC. Essa associação é explicada pelo papel dos rins na fisiopatologia da anemia. No entanto, pacientes com IC e DRC desenvolvem maior grau de anemia do que com DRC isolada¹⁴.

O grau de anemia também é associado à severidade da IC, isto é, a piora da tolerância ao exercício com a perda da capacidade funcional pela NYHA (*New York Heart Association*), com a elevação do peptídeo natriurético atrial (BNP), dilatação e/ou hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica e/ou diastólica, aumento da pressão na artéria pulmonar, redução do consumo de oxigênio durante esforço ou repouso, com o grau de retenção de fluidos e redução da qualidade de vida¹⁵. A deficiência de ferro é um fator de risco independente para mortalidade ou necessidade de transplante cardíaco na IC¹⁶.

Com base nessas evidências, a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, publicada em 2012, sugere a suplementação de ferro venoso em pacientes com deficiência de ferro para melhora sintomática, sendo a prescrição guiada pela ferritina e/ou saturação de transferrina (ferritina < 100 mcg/L ou ferritina 100-299 mcg/L com saturação de transferrina < 20%), com indicação IIA e nível de evidência B¹⁷. Na Diretriz, os autores citaram um estudo que mostrou o efeito benéfico da carboximaltose férrica¹⁸.

Objetivos

Diante da relevância do tema, os objetivos desta revisão são descrever resumidamente a fisiopatologia da anemia na IC e os critérios para o seu diagnóstico e analisar criticamente os principais estudos que fundamentam a indicação da suplementação de ferro nessa condição clínica.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da anemia na IC é multifatorial e, didaticamente, tem sido dividida em quatro mecanismos principais: anemia da doença crônica, anemia dilucional, anemia “renal” e anemia disabsortiva¹⁹. Esses mecanismos estão sucintamente ilustrados na Figura 1.

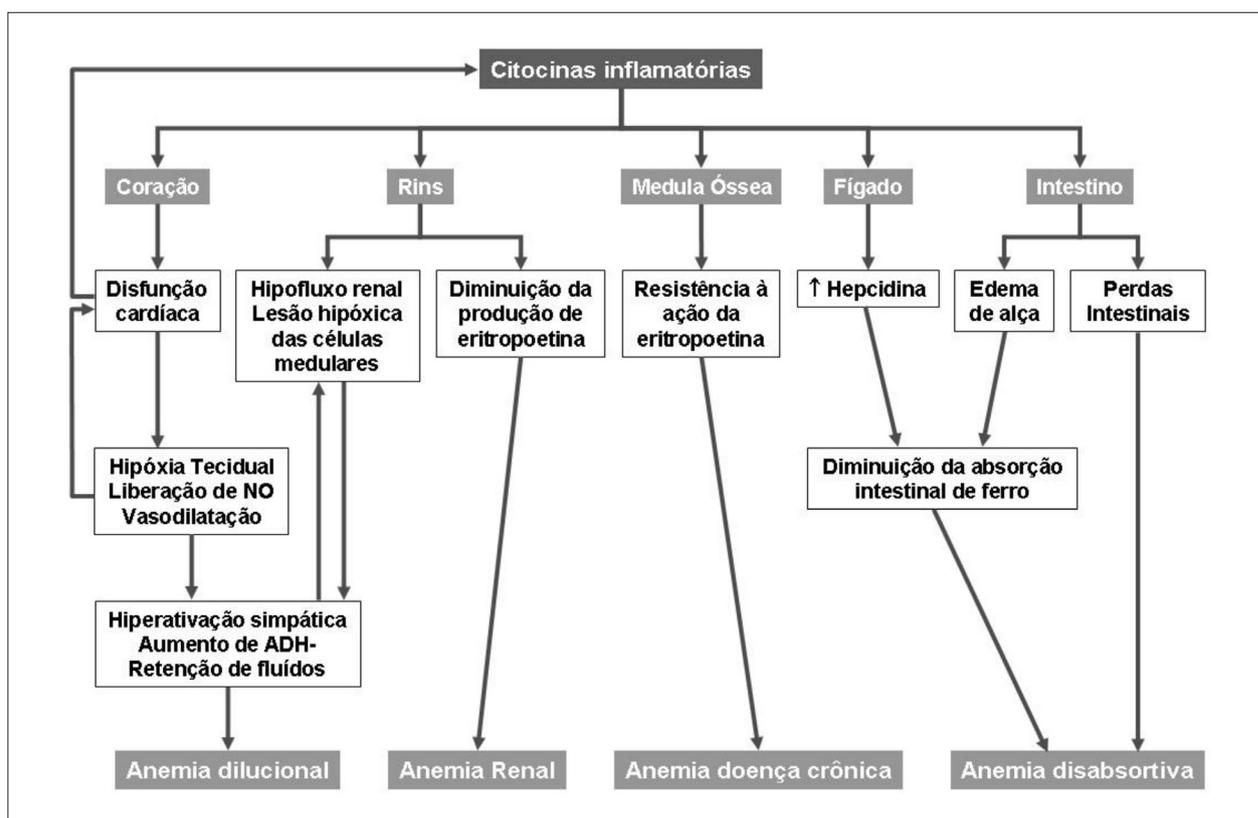


Figura 1 - Mecanismos principais da fisiopatologia da anemia da IC.

O elo comum entre esses mecanismos são os níveis elevados de citocinas, entre elas IL6 e TNF alfa, que se relacionam diretamente com grau da IC, agindo na disfunção endotelial, no estresse oxidativo, na indução de anemia, na apoptose dos miócitos e na perda gradativa de massa muscular esquelética e liberação do BNP decorrente do estresse miocárdico²⁰. A progressão da disfunção cardíaca acarreta hipóxia tecidual, com ativação pró-inflamatória e liberação de óxido nítrico tecidual, que leva à vasodilatação periférica e diminuição da pressão arterial, provocando hiperativação simpática reacional com taquicardia, vasoconstrição renal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{15,21} e anemia dilucional. Essa ativação neuro-humoral decorrente da hipóxia ocasiona a progressão da disfunção cardíaca e também agrava a anemia decorrente da ação de citocinas inflamatórias (anemia da doença crônica), que levam à diminuição da produção renal e resistência à ação da eritropoetina na medula óssea^{22,23}. A piora da função sistólica e/ou vasoconstrição renal também causam diminuição da produção de eritropoetina pelos rins, devido ao hipofluxo renal e à lesão hipóxica das células medulares renais produtoras de eritropoetina (anemia da doença renal)¹⁵. Dessa forma, fecha-se um círculo vicioso que tem sido denominado de síndrome da anemia cardiorrenal^{24,25}.

Outro mecanismo de indução de anemia na IC é explicado pela ação das citocinas inflamatórias no fígado, que estimulam a produção hepática da hepcidina e

reduzem tanto a absorção de ferro intestinal quanto a liberação das reservas de ferro dos macrófagos para a hematopoiese, levando à anemia ferropriva¹⁵. Assim, anemia ferropriva/ deficiência de ferro nos pacientes com IC pode ser secundária à diminuição da absorção de ferro citocina-hepcidina mediada²⁰⁻²⁵, à diminuição da ingestão alimentar, visto que o estado pró-inflamatório leva a perda de apetite, má absorção secundária ao edema de alça intestinal ou perdas gastrointestinais em usuários de antiplaquetários e anticoagulantes¹⁵ ou ação medicamentosa. Por exemplo, os inibidores da secreção de prótons podem dificultar a absorção de ferro ao reduzir o pH ácido; os inibidores da ECA e os bloqueadores do receptor de angiotensina podem inibir a produção de eritropoetina ao bloquear a produção e ação da angiotensina (estimulador da eritropoiese). Além disso, no caso dos inibidores da ECA, pode ocorrer aumento dos níveis de agentes depressores da medula óssea, causando discreta queda na hemoglobina^{20,26,27}.

Diagnóstico

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a anemia é definida como a concentração de hemoglobina <13 g/dL em homens e <12 g/dL em mulheres²⁷.

A deficiência de ferro na população geral é definida como ferritina sérica < 30 mcg/L. Nos pacientes com doença renal crônica é definida pela ferritina sérica

Artigo de Revisão

< 100 mcg/L (ferrodeficiência absoluta) ou ferritina sérica entre 100-299 mcg/L com saturação de transferrina < 20% (ferrodeficiência funcional)^{19,28,29}. Esses valores foram extrapolados para os pacientes com IC, nos estudos que avaliaram a anemia nesta condição clínica^{16,19,30}.

Tratamento

Ferro oral x venoso

A maioria dos estudos sobre suplementação de ferro foi conduzida na população de pacientes com DRC e geraram evidências de melhor resposta clínica com o ferro endovenoso quando comparado com a via oral. Foram descritos menos efeitos colaterais, melhor absorção e maior aderência ao tratamento, sem necessidade do uso de agentes estimuladores de eritropoiese para ser atingido o alvo de hemoglobina entre 11,5 e 12 g/dL³¹⁻³³.

Alguns estudos relataram ausência de resposta de aumento da hemoglobina e/ou melhora de parâmetros cardíacos em um ano de tratamento³⁴, enquanto outros estudos referiram resposta hematológica entre 3 a 6 meses¹⁹.

Há vários tipos de ferro parenteral: ferro dextran, ferro gluconato, ferro sacarato e a carboximaltose férrica³⁵. Estes dois últimos compostos foram utilizados nos dois principais estudos sobre suplementação de ferro na IC.

O ferro dextran pode ser administrado por via endovenosa ou intramuscular. É uma molécula de elevada antigenicidade e necessita de teste pré-tratamento para avaliar o aparecimento de sintomas de reação alérgica ou anafilática, que ocorre em 0,5-1% dos casos. Podem ser observadas também reações de hipersensibilidade tardias, isto é, entre 24 a 48 horas após a aplicação, caracterizadas por febre, mal-estar, cefaleia, linfonodomegalia, artralgia e mialgia. Estas reações podem ocorrer em mais de 10% dos pacientes tratados³⁶.

O ferro gluconato é um composto mais estável que o anterior e a sua prescrição está associada à ocorrência de reação anafilática grave e de reação tardia em 0,04% e 0,4% dos casos, respectivamente. Esta medicação foi validada para uso em pacientes hemodialíticos, no tratamento da anemia no paciente com câncer e em pacientes graves em centros de terapia intensiva. No entanto, não é comercializado no território brasileiro³⁶.

O ferro sacarato é uma medicação com mínima imunogenicidade (ocorrência de reação alérgica < 1/100.000 infusões). No Brasil, o sacarato de hidróxido férrico é a única opção para tratamento com ferro por via parenteral. É comercializado em ampolas contendo 2 mL e 100 mg de ferro elementar para uso por via intramuscular e em ampolas contendo 5 mL e 100 mg de ferro elementar para uso por via endovenosa. Para cálculo da dose total necessária utiliza-se a fórmula de Ganzoni: $[Hb \text{ (g/dL) desejada} - Hb \text{ (g/dL) encontrada}] \times \text{peso corporal (Kg)} \times 2,4 + 500$ ³⁶. Para administração endovenosa é preciso respeitar o limite da dose máxima por aplicação de 200 mg (duas ampolas) e da dose máxima semanal de 500 mg. Além disso, é preciso respeitar o intervalo mínimo de 24 horas entre as aplicações³⁷.

A carboximaltose férrica apresenta a vantagem de possibilitar a administração de 1.000 mg de ferro em

apenas 15 minutos, com mínimo risco de efeitos adversos. Essa posologia facilita o tratamento, evita perda de tempo e a necessidade de vários retornos durante a terapia³⁸.

Os efeitos adversos mais frequentes destes compostos férricos são os distúrbios gastrointestinais, descritos como náusea, vômito, dor abdominal, diarreia ou constipação e gosto metálico. Estes efeitos colaterais são significativamente mais frequentes quando a reposição é via oral^{36,37}.

Os dois principais estudos que fundamentam a reposição de ferro em pacientes com anemia ferropriva ou ferrodeficiência são o FERRIC-HF, publicado em 2008, e o FAIR-HF, publicado em 2009 e citado na atualização da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicada em 2012¹⁷.

O estudo FERRIC-HF "Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency" incluiu 35 pacientes e com seguimento de apenas 18 semanas, o que limita a extrapolação dos dados para a prática clínica. No entanto, foi um estudo relevante devido à escassez de informações sobre o tema. Neste estudo, pacientes anêmicos (Hb < 12,5 g/dL) e não anêmicos (Hb entre 12,5 e 14,5 g/dL) e com ferritina < 100 ng/mL ou entre 100-300 ng/mL quando associado à saturação de transferrina < 20%, oriundos de dois centros europeus, foram randomizados para receber placebo ou sacarose de ferro por via endovenosa, na dose de 200 mg por semana até a correção da deficiência do ferro calculado. Os pacientes foram reavaliados clinicamente e laboratorialmente nas semanas 1, 4, 8, 12, 16 e 18. O tratamento era interrompido por 2 semanas se a ferritina sérica fosse > 500 ng/mL e/ou saturação de transferrina > 45% ou Hb > 16 g/dL. A terapia era reiniciada quando: ferritina < 500 ng/mL, saturação de transferrina < 45% e Hb < 16 g/dL. Entre todos os pacientes estudados, o escore de fadiga foi significativamente menor no grupo tratado em relação ao placebo. Este foi o resultado clínico mais significativo deste estudo. Também houve melhora estatisticamente significativa do pico de consumo de oxigênio (VO2)/kg e da capacidade funcional, porém, de pequena relevância clínica³⁷.

O estudo FAIR-HF (Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency) foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego, que incluiu 459 pacientes com IC classe funcional (NYHA) II-III, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ para CF II ou $\leq 45\%$ para CF III, com deficiência de ferro (ferritina sérica < 100mcg/L ou entre 100-299 mvg/L se saturação de transferrina < 20%) e nível de hemoglobina entre 9,5 e 13,5 g/dL. Os pacientes foram randomizados para receber 200 mg de carboximaltose férrica ou salina. A dose total de ferro foi calculada pela fórmula de Ganzoni, sendo administrada a dose semanal de 200 mg. Após, foi administrado dose mensal de manutenção de 200 mg de ferro. Os pacientes foram reavaliados clinicamente e laboratorialmente nas semanas 4, 12, 24 e 26. Se a ferritina excedia 800 mcg/l ou estivesse entre 500-800 mcg com saturação de transferrina > 50% ou se Hb > 16 g/L, a suplementação de ferro era descontinuada. Quando a ferritina reduzia a 400 mcg/L, saturação de transferrina < 45% e Hb < 16g/dL, o tratamento era reiniciado¹⁸.

O desfecho primário foi composto por avaliação da qualidade de vida e capacidade funcional na semana 24 e o desfecho secundário nas semanas 4 e 12. Com relação ao desfecho primário, entre os pacientes que receberam o composto férrico, 50% referiram melhora na capacidade funcional, quando comparado com 28% dos que receberam salina (OR = 2,51; IC 95%: 1,75-3,6). Na semana 24, entre os pacientes do grupo carboximaltose férrica, 47% referiram CF I-II, quando comparado com 30% dos pacientes do grupo placebo (OR = 2,4; IC 95%: 1,55-3,71), sem diferença estatística entre os pacientes anêmicos e com deficiência de ferro. Com relação ao desfecho secundário, houve melhora significativa na qualidade de vida e na capacidade funcional nas semanas 4 e 12, com estabilização na distância percorrida no teste de caminhada de 6 min na semana 12. As taxas de óbitos e eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. Neste estudo, chama a atenção o fato de a melhora da capacidade funcional ter se restringido ao subgrupo com doença isquêmica do coração. Talvez este dado seja devido ao número pequeno de pacientes não isquêmicos incluídos (20%), porém este é um ponto ainda a ser esclarecido na literatura.

Agentes estimuladores da eritropoiese (eritropoetina, darbepoetina)

Estudos recentes na doença renal crônica têm mostrado que estes agentes estão associados a aumento de eventos cardiovasculares, incluindo hipertensão, acidente vascular encefálico e doenças tromboembólicas^{38,39}, bem como a piora do prognóstico em pacientes oncológicos com aumento importante de fenômenos tromboembólicos^{40,41}.

Agentes estimuladores da eritropoiese podem também elevar a pressão arterial e causar injúria vascular por vários mecanismos, incluindo o aumento da concentração de cálcio citosólico, ativação do sistema renina-angiotensina, aumento na produção de endotelina, ativação do sistema de coagulação e menor produção de óxido nítrico⁴².

Uma das possíveis causas do aumento da mortalidade cardiovascular é a depleção de ferro secundária ao aumento da eritropoiese, que levaria à trombocitose reacional, culminando no desenvolvimento de eventos cardiovasculares e eventos embólicos⁴³.

O maior estudo sobre o uso de darbepoetina em pacientes anêmicos com insuficiência cardíaca (*STAMINA study - Study of Anemia in a Heart Failure Population*) foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo cego que incluiu 319 pacientes com hemoglobina < 12,5 g/dL e IC CF II-IV, com fração de ejeção < 40%. Os indivíduos foram randomizados para receber placebo ou darbepoetina alfa, com o objetivo de manter a hemoglobina de 14 g/dL. Os resultados não evidenciaram melhora da capacidade funcional entre os grupos⁴⁴.

Ao serem administrados conjuntamente com ferro oral ou venoso, os agentes estimuladores da eritropoiese foram associados à melhora da gravidade da insuficiência cardíaca, caracterizada pela diminuição da hospitalização, melhora da classe funcional e teste caminhada de 6 minutos com diminuição do consumo de oxigênio durante o exercício,

redução do nível BNP, aumento da fração de ejeção e melhora da qualidade de vida^{45,46}. Houve evidência também de melhora da função renal, redução da dose de diurético, redução da frequência cardíaca, dos sinais de depressão, melhora da apneia do sono, redução do volume plasmático, melhora da função ventricular e do estresse oxidativo^{12,16,47-51}.

Prescrição do tratamento

Reposição de ferro endovenoso⁵²

Nas condições previstas, quando a reposição de ferro endovenoso pode melhorar a sintomatologia, a prescrição do medicamento é efetuada na dose de uma ampola de ferro por semana durante dez semanas, ou duas ampolas a cada duas semanas durante cinco semanas. Nesses pacientes, são efetuadas avaliações mensais dos índices de Hb/Ht e trimestrais da reserva de ferro. Barretto e cols. descreveram uma fórmula prática para calcular a dose total de ferro (em mL);

$$N(\text{mL}) = [(\text{Peso em Kg} \times \text{Dhb} \times 2,4) + 500 \text{ mg}] / 20,$$
onde N = quantidade de ferro em mL a ser administrado
endovenoso Dhb = diferença entre a hemoglobina desejada e a encontrada 500 mg = reserva necessária de ferro

Reposição de eritropoetina⁵³

A reposição de eritropoetina recombinante humana deve ser iniciada por via subcutânea 4.000U a 5.000U semanais (até 10.000U semanais) até que seja obtido o nível de hemoglobina superior a 12,5 g/dL. Nesses pacientes, deve ser realizada dosagem de hemoglobina mensalmente e reserva de ferro a cada três meses.

Conclusão

As evidências científicas justificam a reposição de ferro endovenoso em pacientes sintomáticos com IC devido à disfunção sistólica e anemia ou deficiência de ferro, na vigência de tratamento clínico otimizado. Porém, os efeitos da suplementação do ferro a longo prazo não foram estudados nesse grupo de pacientes. Sabe-se que o ferro é um pró-oxidante e pode inibir a sinalização do óxido nítrico e levar à injúria celular irreversível. A sobrecarga de ferro está associada a disfunção endotelial e risco aumentado de eventos coronarianos⁵⁴. O tempo de seguimento destes pacientes nos estudos foi pequeno e a dose e a forma de manutenção da reposição de ferro foram variáveis. Não há definição clara na literatura de como proceder após a correção da anemia ou da deficiência de ferro. Assim, a indicação da suplementação de ferro deve ser individualizada e criteriosa. Parece razoável sugerir a individualização da abordagem terapêutica, com monitorização do perfil laboratorial em todos os casos, enquanto são adotadas as recomendações das Diretrizes Brasileiras de IC crônica¹⁷:

Ferro venoso em pacientes com deficiência de ferro (ferritina < 100 ou ferritina entre 100 e 299 com saturação de transferrina < 20%) para melhora de sintomas, como classe IIa de recomendação e nível de evidência B;

Artigo de Revisão

Transfusões de sangue em pacientes anêmicos (Hb < 7 g/dL) e cardiomiopatia dilatada de etiologia isquêmica ou não isquêmica, como classe IIa de recomendação e nível de evidência C;

Eritropoetina/ferro venoso para correção de anemia (Hb < 12 g/dL) em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica e/ou pré-dialítica e IC, como classe IIb de recomendação e nível de evidência B.

Perspectivas

Estudos multicêntricos randomizados e controlados precisam ser realizados para avaliar o impacto da suplementação do ferro associado aos agentes estimuladores de eritropoiese nos desfechos de morbimortalidade na IC. Além disso, é preciso esclarecer se existe diferença de resposta nos desfechos de pacientes com IC de etiologia isquêmica, quando comparados com os de etiologia não isquêmica. Finalmente, é necessário avaliar se o efeito da sacarose de ferro é comparável com o da carboximaltose de ferro.

Referências

1. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. [Cost of heart failure in the Unified Health System]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(5):422-7.
2. Massie VM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J.* 1997;133(6):703-12.
3. Tecce MA, Pennington JA, Segal BL, Jessup ML. Heart failure: clinical implications of systolic and diastolic dysfunction. *Geriatrics.* 1999;54(8):24-8, 31-3.
4. Ministério da Saúde. Datasus. 2011. Internet. [Acesso em 2012 dez 10]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
5. Cardoso J, Brito MI, Ochiai ME, Novaes M, Berganin F, Thicon T, et al. [Anemia in patients with advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):524-8.
6. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail.* 2004;10(1 Suppl):S5-9.
7. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghide M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92(5):625-8.
8. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. CHARM Committees and Investigators. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation.* 2006;113(7):986-94.
9. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;90(2-3):303-8.
10. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1780-6.
11. Adams KF Jr, Pina IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2009;158(6):965-71.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pereira CA, Zanati SG; Obtenção de dados: Pereira CA; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Pereira CA, Roscani MG, Zanati SG, Matsubara BB.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

12. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):818-27.
13. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure—the anemia in chronic heart failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) study. *Circulation.* 2006;113(23):2713-23.
14. Luthi JC, Flanders WD, Burnier M, Burnand B, McClellan WM. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC Nephrol.* 2006;7:3.
15. Silverberg DS. The role of erythropoiesis stimulating agents and intravenous (IV) iron in the cardio renal anemia syndrome. *Heart Fail Rev.* 2011;16(6):609-14.
16. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-80.
17. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
18. Anker SD, Comin Colet J, Fillipatos C, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
19. Von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):203-10.
20. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(17):1657-65.
21. Anand IS. Anemia chronic heart failure: implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):501-11.
22. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):223-5.
23. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23.

24. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The role of anaemia in patients with congestive heart failure: a short review. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):819-23.
25. Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, Iaina A, Schwartz D. The anemia of heart failure. *Acta Haematol.* 2009;122(2-3):109-19.
26. Le Jemtel TH, Arain S. Mediators of anemia in chronic heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(3):289-93.
27. Bernstein KE, Xiao HD, Frenzel K, Li P, Shen XZ, Adams JW, et al. Six truths concerning ACE and the renin-angiotensin system deduced from the genetic analysis of mice. *Circ Res.* 2005;96(11):1135-44.
28. Blanc B, Finch CA, Hallberg L; World Health Organization (WHO). Nutritional anaemias. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:1-40.
29. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al; FAIR-HF committees and investigators. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure (FAIRHF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(11):1084-91.
30. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S; for the United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with non-dialysis dependent CKD. *Kidney Int.* 2005;68(6):2846-56.
31. Mircescu G, Gârneata L, Capusa C, Ursea N. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):120-4.
32. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Iron therapy in chronic kidney disease: current controversies. *J Ren Care.* 2009;35(Suppl 2):14-24.
33. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabrò A, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J.* 2006;152(6):1096.e9-15.
34. Beris P, Maniatis A. Role of intravenous iron therapy in anemia management: state of the art. *Semin Hematol.* 2006;43(6):S1-S2.
35. Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Iron deficiency anemia treatment with parenteral iron. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(supl 2):121-8.
36. Cançado RD, Chiattoni CS. Iron deficiency anemia in the adult – causes, diagnosis and treatment. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(3):240-6.
37. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):103-12.
38. Goldsmith D. 2009: a requiem for rHuEPOs-but should we nail down the coffin in 2010? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):929-35.
39. Singh AK. Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):2-6.
40. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2009;373(9674):1532-43.
41. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer associated anemia. *JAMA.* 2008;299(8):914-24.
42. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1082-8.
43. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(4):727-36.
44. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation.* 2008;117(4):526-35.
45. van der Meer P, Groenveld H, Januzzi JL Jr, van Veldhuisen DJ, et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart.* 2009;95(16):1309-14.
46. Ngo K, Kotecha D, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, van Veldhuisen DJ, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in chronic heart failure patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007613.
47. Candra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in non-dialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):519-34.
48. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Gitlin M, Evans C, Mayne TJ. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis stimulating agents. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):535-48.
49. He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail.* 2009;15(3):123-30.
50. Murphy CL, Fitzsimmons RJ, Jardine AJ, Satar N, McMurray JJ. Routine assessment of iron status in all patients with heart failure may identify those at risk of developing anemia. *Eur J Heart Fail.* 2007;6(Suppl):24.
51. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):391-8.
52. Barretto AC, Cardoso MN, Cardoso JN. Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32 (supl. 2):89-94.
53. Tello BS, Sales AL, Barcellos E, Lima LC, Steffen R, Wiefels C, et al. Anemia e disfunção renal na insuficiência cardíaca. *Rev SOCERJ.* 2007;20(6):434-42.
54. Jelani Q, Katz SD. Treatment of anemia in heart failure: potential risks and benefits of intravenous iron therapy in cardiovascular disease. *Cardiol Rev.* 2010;18(5):240-50.